ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1974 N° 96

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE EXPERIMENTALE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en 1974

devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

JEAN LESTRADE

né le 10 Décembre 1947 à Aurillac 15

Membres du Jury :

Président : M. LARROUY, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs { M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. DORCHIES, Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

TOULOUSE
IMPRIMERIE BORDÈRES
13, Barrière de Lombez, 13

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0028

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE EXPÉRIMENTALE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

DIRECTEUR . . . . . MM. LAUTIE
DIRECTEURS HONORAIRES . . . . . PONS, DARRASPEN, FLORIO
PROFESSEUR HONORAIRE . . . . . LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie et Toxicologie.
Professeur titulaire..... M. **Godfrain**
Maître-Assistant agrégé..... Mme **Burgat-Sacaze**
Pharmacie et Toxicologie

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales.
Professeur titulaire..... M. **Rico**
Maître-Assistant. . . .. M. **Braun**
Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques.
Professeur titulaire..... M. **Pavaux**
Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

Chaire de Physiologie et Thérapeutique.
Professeur titulaire..... MM. **Ruckebusch**
Maître de Conférences, non Chef de Service..... **Fargeas**
Maître-Assistant. . . .. **Toutain**
Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique.
Professeur titulaire..... MM. **Van Haverbeke**
Professeur sans Chaire..... **Cabanié**
Maître-Assistant. . . .. **Magnol**
Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale.
Professeur titulaire..... MM. **Labie**
Maître-Assistant. . . .. **Eeckhoutte**
Maître-Assistant. . . .. Mme **Benard**
Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des Denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et Maladies Parasitaires.
Professeur titulaire..... MM. **Brizard**
Maître de Conférences, non Chef de Service..... **Dorchies**
Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

Chaire de Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.
Professeur titulaire..... MM. **Florio**
Professeur sans Chaire..... **Lescure**
Maître-Assistant. . . .. **Guelfi**
Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie - Clinique

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour.
Professeur titulaire..... MM. **Tournut**
Professeur sans Chaire..... **Espinasse**
Maître-Assistant. . . .. **Bézille**
Séméiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour - Clinique
Clinique ambulatoire

Chaire de Pathologie Chirurgicale.
Professeur titulaire..... MM. **Cazieux**
Maître-Assistant. . . .. **Dickelé**
Maître-Assistant. . . .. **Genevois**
Propédeutique et Séméiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale

Chaire de Pathologie de la Reproduction.
Professeur titulaire..... MM. **Berthelon**
Professeur sans Chaire..... **Royal**
Maître-Assistant. . . .. **Tainturier**
Séméiologie et Propédeutique
Pathologie de la Reproduction - Obstétrique - Clinique

Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonoses Législation Sanitaire.
Professeur titulaire..... MM. **Saurat**
Maître de Conférences, non Chef de Service..... **Chantal**
Maître-Assistant. . . .. M. **Ganière**
Maladies Contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

Chaire de Pathologie générale - Microbiologie Immunologie.
Professeur titulaire..... MM. **Lautié**
Maître-Assistant. . . .. **Meignier**
Microbiologie - Immunologie - Pathologie générale

Chaire de Zootechnie et Economie Rurale.
Professeur titulaire..... MM. **Queinnec**
Maître-Assistant. . . .. **Darre**
Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène générale
Zootechnie - Elevage
Economie générale et des Productions animales

Chaire d'Alimentation.
Professeur titulaire..... MM. **Faliu**
Professeur sans chaire..... **Griess**
Maître-Assistant. . . .. **Paragon**
Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie - Alimentation

COURS COMPLEMENTAIRES — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, BAZEX, BENQUET, BLANC, BOURBON, CANDAU, CHANCHUS, COMBES, COMBRET, FERNET, LAGARRIGUE, LARROUY, MONIER, RIVES.

La Faculté et l'École déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'École, en date du 13 juin 1924).

UNIV. LEIDEN BIBL.

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1974 N° 96

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE EXPERIMENTALE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en 1974

devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

JEAN LESTRADE

né le 10 Décembre 1947 à Aurillac 15

Membres du Jury :

Président : M. LARROUY, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs { M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. DORCHIES, Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

---

TOULOUSE
IMPRIMERIE BORDÈRES
13, Barrière de Lombez, 13

1974

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur LARROUY

de la Faculté de Médecine de Toulouse

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur BRIZARD

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Monsieur DORCHIES

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et nous a toujours témoigné une bienveillante et efficace attention.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre profonde estime et l'expression de nos plus vifs remerciements.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

LE TOXOPLASME - ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DE LA TOXOPLASMOSE

CHAPITRE I. — LE TOXOPLASME

I. — HISTORIQUE

II. — PLACE DANS LA CLASSIFICATION

III. — CYCLE EVOLUTIF

A — **Schéma général**

B — **Morphologie et succession des différents stades**

1. L'ookyste et la sporulation
2. Ingestion par le Chat : cycle intestinal de type coccidien
   a) La schizogonie
   b) La gamogonie
3. Ingestion des ookystes sporulés par un animal hôte intermédiaire
   a) Les Pseudokystes
   b) Les Kystes
4. Ingestion des kystes par un carnivore ou un omnivore
   a) Le Chat
   b) Les autres carnivores et les omnivores
   c) Résistance des différents stades

CHAPITRE II. — ETIOLOGIE

A — **Facteurs de la réceptivité et de la sensibilité**

1. Espèce
2. Age

B — **Modalités de l'infestation**

1. Sources de parasites
2. Mode d'infestation

CHAPITRE III. — PHYSIOPATHOLOGIE

A — **Lors de primo infestation**

B — **Lors de réinfestation**

1. Chez l'hôte intermédiaire
2. Chez le Chat

DEUXIEME PARTIE

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES CONCERNANT LES EXPERIMENTATIONS DE PRODUITS ACTIFS SUR LA TOXOPLASMOSE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I. — LA PYRIMETHAMINE

A — **Expérimentation sur la souris**

B — Résultats chez l'homme

CHAPITRE II. — LES SULFONES ET LES SULFAMIDES

A — **Expérimentation sur la souris - travaux d'OSHIMA 1967**

1. Protocole expérimental
2. Résultats expérimentaux

a) Comparaison des effets du SDDS, DDS et sulfamides administrés pendant 7 jours

b) Effets du SDDS et du DDS administrés pendant 14 jours

c) Effets du SDDS et de la SM en fonction de la dose d'inoculation

d) Effets du SDDS en fonction du moment d'instauration du traitement après l'inoculation

e) Effets du fractionnement des doses

3. Conclusions

B — **Expérimentation sur le porc**

1. Expérimentation et résultats

2. Conclusions

C — **Travaux sur le lapin**

D — **Utilisation éventuelle chez l'homme**

CHAPITRE III. — LA SPIRAMYCINE ET L'ACETYL-SPIRAMYCINE

LA SPIRAMYCINE

A — **Expérimentation sur la souris - Milan Milovanovic 1965**

1 Protocole exprimental

2. Résultats :

a) doses d'inoculation variables

b) moment d'instauration du traitement

B — **Expérimentation sur la souris - ENVT Toulouse 1974**

C — **Expérimentation sur le lapin. Gill et Om Prakash 1970**

D — **Expérimentation sur la brebis - Dubreuil 1972**

1. Protocole expérimental

2. Résultats :

a) réponses immunitaires - résultats cliniques

b) concentration de la spiramycine

c) discussion

E — **Utilisation de la spiramycine en médecine humaine**

L'ACETYL-SPIRAMYCINE - Toyohara Aoki 1965

CHAPITRE IV. — LA CLINDAMYCINE ET LA N DEMETHYL 4' PENTYL CLINDAMYCINE

A — **Etude sur la souris**

1. Mac Master et Col. 1972
2. Laboratoire de parasitologie ENVT 1974

B — **Utilisation chez l'homme**

CHAPITRE V. — LA DIMETHYLCHLORTETRACYCLINE (DMCT)

A — **Expérimentation sur la souris - Garin 1965**

1. Après inoculation nasale
2. Après inoculation intrapéritonéale

B — **Expérimentation sur le lapin**

C — **Utilisation en médecine humaine**

CHAPITRE IV. — LA TRYPACIDINE

CHAPITRE VII. — L'ASSOCIATION SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIME

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

La toxoplasmose est une infestation fréquente parfois redoutable chez l'homme. Cependant, si près de 80 % de la population humaine et animale française est infestée, le nombre de cas graves ou mortels est heureusement très rare. A la suite de campagnes de presse, ce parasite est connu de tout le monde et journellement les vétérinaires sont interrogés sur ce problème. Il est certain que, pour une future mère, c'est une grave préoccupation que de songer au risque toxoplasmique. Lésions oculaires et nerveuses, hydrocéphalie, débilité mentale sont le lot des enfants contaminés in utero. Le diagnostic sérologique permet de déterminer si la toxoplasmose est évolutive ou latente chez une femme enceinte et il est à ce moment important de mettre en œuvre rapidement un traitement spécifique. Or, la valeur des différents médicaments recommandés actuellement est discutée. L'expérimentation ne peut se pratiquer évidemment que sur animaux dont l'infestation est contrôlée. La bibliographie révèle un certain nombre de ces travaux. Il nous a paru intéressant de les rassembler afin de permettre une meilleure approche du traitement de la toxoplasmose humaine et animale.

Il est bien entendu que pour savoir traiter la toxoplasmose il faut connaître le toxoplasme. C'est pourquoi la première partie de notre travail est consacrée à la description du parasite et de son mode d'action. Dans la seconde partie nous ferons le bilan des essais de traitement de la Toxoplasmose expérimentale.

Nous nous sommes limités au rappel de notions indispensables concernant la biologie du parasite et la physiopathologie des infestations afin de mieux montrer où l'on peut atteindre le parasite. Nous avons volontairement passé sous silence les données concernant le tableau anatomoclinique et le diagnostic de la Toxoplasmose. Ce sont des données maintenant bien connues de tous.

PREMIERE PARTIE

LE TOXOPLASME - ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DE LA TOXOPLASMOSE

CHAPITRE I

LE TOXOPLASME

I. — HISTORIQUE

Dans sa thèse J.-P. GARIN (9) rappelle d'une façon magistrale que l'histoire connue du Toxoplasme a commencé en 1908 à l'Institut Pasteur de Tunis. NICOLLE et MANCEAUX le découvraient en effet chez un rongeur sauvage, Ctenodactylus gondi (Pallas 1778). Le nom de genre suggère sa forme arquée, le nom d'espèce rappelle l'animal chez lequel Toxoplasma gondii fut isolé pour la 1re fois. Dans les 30 ans qui suivirent, ce protozoaire fut retrouvé chez de nombreux animaux. 24 espèces différentes ont ainsi été décrites : T. canis, T. talpae, T. ramphocœli, T. tanagrae, T. avium, T. musculi, T. sciuri, T. ratti, T. caviae, T. columbae, T. gallinarum, T. homini, etc. Après les premiers soupçons de MESNIL en 1918, il a fallu de nombreuses années pour démontrer que le parasite isolé chez les différents hôtes appartenait à une seule et même espèce.

Soixante ans après la découverte du Toxoplasme le cycle évolutif n'en était pas encore connu avec précision. HUTCHISON (13), en 1965 et 1967, suspecte les œufs de Toxocara cati d'être les vecteurs du protozoaire. Puis JACOBS et MELTON réalisent la transmission de la toxoplasmose à partir de matières fécales de chats n'hébergeant pas d'œufs de Toxocara. WORK et HUTCHISON, 1969 (31), identifient un kyste dans les matières fécales de chats infestés qui, pour SIIM (32) et Col. 1969, a beaucoup de ressemblances avec l'ookyste d'Isospora bigemina. Cet élément retrouvé régulièrement dans les excréments de chat et infectant pour la souris est bien une forme du Toxoplasme comme le confirment en 1970 HUTCHISON (33), SHEFFIELD et MELTON (34), FRENKEL (35) et Col. et OVERDULVE (36). En 1971, 1972 des précisions sont apportées par DUBEY, FRENKEL, HUTCHISON, PIEKARSKI (37), etc.

II. — PLACE DANS LA CLASSIFICATION

Les données récentes concernant le cycle évolutif ont permi de préciser la place du Toxoplasme qui avait été longtemps maintenu parmi les sporozoaires incertae sedis (Euzeby 9) Le Toxoplasme appartient à l'Embranchement des Sporozoaires.

Classe des Apicomplexa : germes infectieux (sporozoïte et schizozoïte) présentant une ultra-structure apicale extrêmement complexe : conoïde, anneaux polaires, etc.

Sous-classe des Telosporea : chez lesquels on observe des phénomènes de reproduction sexuée et de multiplication asexuée.

Ordre des Coccidia : Telosporea à trophozoïtes intracellulaires dont la multiplication s'accomplit par schizogonie ou endodyogénie.

Sous-Ordre des Eimeriina : parasites du sang ou des cellules épithéliales, à microgamétocytes nombreux, à œufs immobiles et enkystés dans la paroi du macrogamète : l'ookyste.

Famille des Toxoplasmidés

La sporogonie aboutit à la formation de 2 sporocystes contenant chacun 4 sporozoïtes. L'évolution comporte le passage :

— par un hôte définitif : carnivore ou omnivore chez lequel le parasite subit une schizogonie et une gamogonie dans les cellules épithéliales de l'intestin.

— par un hôte intermédiaire nécessaire ou facultatif dans l'organisme duquel le parasite se localise au SRH : genre Toxoplasma

au muscle : genre Sarcocystis.

A cette famille le genre Besnoitia viendra vraisemblablement bientôt se rattacher dès que son cycle évolutif sera élucidé plus précisément.

III. — CYCLE EVOLUTIF

Plutôt que de nous appesantir sur une description morphologique globale du parasite il nous a semblé suffisant dans ce travail de rappeler, chemin faisant, à l'occasion de l'étude du cycle évolutif, les caractéristiques essentielles des différents stades.

Au cours de son cycle évolutif le parasite passe par une succession d'hôtes et de stades morphologiques différents. Pour la clarté de l'exposé, après un rapide schéma

général, nous reprendrons successivement l'étude de ces différentes phases.

a) **Schéma général**

Le toxoplasme présente la particularité d'avoir d'une part un cycle évolutif de type coccidien dans l'épithélium intestinal du chat, d'autre part un cycle de type schizogonique dans le SRH de n'importe quel mammifère ou oiseau.

Le chat élimine avec les matières fécales des ookystes de type Isospora qui, après sporogonie, ont la possibilité d'infester soit à nouveau un chat soit un autre animal.

Chez le chat l'ingestion des ookystes permet la libération des sporozoïtes qui, gagnant l'épithélium de l'intestin grêle, s'y développeront et subiront les schizogonies et la gamogonie. De celle-ci résultera l'éliminatoin de nouveaux ookystes.

Chez les autres animaux ou chez le chat dans des conditions encore imprécisées, les sporozoïtes libérés après ingestion de l'ookyste traversent la barrière intestinale et gagnent les éléments du SRH. Ils s'y développent et s'y multiplient.

On peut considérer que le chat est hôte définitif quand il subit le cycle de type coccidien puisque chez lui se déroule la reproduction sexuée (gamogonie). Les autres mammifères ou oiseaux, le chat lui-même, éventuellement sont hôtes intermédiaires lorsqu'ils subissent le cycle de prolifération dans le SRH.

b) **Morphologie et succession des différents stades**

1. **L'ookyste et la sporulation**

Subsphérique mesurant de 10 à 13 μ, 9 à 11 μ, rejeté avec les matières fécales dans le milieu extérieur, il évoluera s'il y trouve des conditions de température, d'humidité et d'oxygénation favorables. Elles correspondent à ce que réclament habituellement les ookystes de coccidies pour sporuler. En 48 heures à 25 °C deux sporoblastes puis deux sporocystes contenant chacun 4 sporozoïtes sont formés. Ceux-ci mesurent 7 μ de longueur sur 1,5 μ de diamètre moyen, ils ont une forme en arc ou en virgule. Ils ressemblent beaucoup au « Toxoplasme » tel qu'on le connaît dans le SRH. Cette morphologie est d'ailleurs commune à tous les germes « infectieux » des sporozaires.

2. **Ingestion par le chat : cycle intestinal de « type coccidien »**

a) **La schizogonie**

Après ingestion de l'ookyste sporulé, sous l'effet des

phénomènes physico-chimiques de la digestion les sporozoïtes sont libérés. Ils pénètrent alors dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle ou seulement de l'iléon suivant l'intensité de l'infestation et deviennent des trophozoïtes. A complet développement ils se divisent et ainsi chaque schizonte donne naissance à de nombreux schizozoïtes (ou mérozoïtes)*. Cela se réalise par division multiple du noyau dont chaque fragment s'entourera d'une partie du cytoplasme du schizonte et dont l'ensemble a la disposition et l'aspect des quartiers d'une orange. Chaque schizozoïte mesure environ 3 à 4 μ de L/1 μ de diamètre moyen. Il y en aurait de 8 à 32 par chizonte. La libération des schizozoïtes s'accompagne de la destruction de la cellule hôte.

b) **La gamogonie**

Après des schizogonies répétées dont on ignore le nombre certains schizozoïtes vont se transformer en gamétocytes.

Les microgamétocytes après division nucléaire contiennent 12 à 32 microgamètes mesurant 3 μ environ en forme de croissant.

Les macrogamétocytes se développent sans subir de division et les macrogamètes mesurent environ 7 μ/5 μ.

Après éclatement des cellules hôtes des microgamétocytes, les microgamètes gagneront les macrogamètes. L'ookyste sera éliminé à l'extérieur de 21 à 24 jours après l'infestation.

3. **Ingestion des ookystes sporulés par un animal hôte intermédiaire**

L'ingestion des ookystes sporulés par un mammifère ou un oiseau aboutit à une prolifération du parasite dans le SRH de son nouvel hôte. Les sporozoïtes libérés dans la lumière de l'intestin vont en traverser la paroi où se produirait parfois à l'intérieur de la muqueuse un cycle préliminaire schizogonique. La libération des sporozoïtes chez n'importe quel mammifère ou oiseau est une particularité propre au toxoplasme, ce qui le distingue des autres coccidies.

---

* Le terme de mérozoïte était habituellement réservé pour désigner les produits de segmentation d'un schizonte tissulaire ou érythocytaire des Plasmodium avant leur pénétration dans une nouvelle cellule hôte. De plus en plus il est utilisé pour désigner les schizozoïtes des coccidies et autres sporozoaires. Il semble que ce dernier terme soit plus évocateur de la division que subit le schizonte.

Les sporozoïtes, ou schizozoïtes s'il y a eu une schizogonie préliminaire, ganeront le système réticulo histocytaire transportés par les macrophages. Là, ils se multiplieront rapidement soit par scissiparité multiple et rapide, soit par endodyogènie. Celle-ci s'entend de la formation à l'intérieur d'une cellule mère de 2 cellules filles possédant leur membrane propre. Il se forme des élèments les « Toxoplasmes » corps en arc de 5 à 8 μ 3 à 5 μ a paroi mince et ayant un noyau qui occupe le tiers postérieur. Sa structure en microscopie électronique est tout à fait identique à celle des « germes infectieux » des sporozoaires.

Cette phase proliférative aboutit à la formation d'amas d'éléments parasitaires : les pseudokystes et les kystes.

a) **Les Pseudokystes**

Dans les premiers jours de l'infestation avant que n'interviennent les réactions organiques de défense, les toxoplasmes se multiplient rapidement. Ils s'accumulent à l'intérieur de la cellule hôte et forment des masses de 15 à 30 μ de diamètre hébergeant 100 à 200 parasites. La cellule hôte conserve sa paroi mince et son noyau; elle éclatera ensuite libérant les toxoplasmes qui gagneront de nouvelles cellules.

FRENKEL (6) propose de retenir le terme de Tachyzoïte ou Endozoïte pour ces formes se développant rapidement et dans une cellule hôte jusqu'à sa destruction. Il rejette le terme de pseudokystes que JACOBS (14) préfère conserver en le redéfinissant précisément : Le pseudokyste est la cellule hôte contenant de nombreux tachyzoïtes (endozoïtes). Le terme de trophozoïte est réservé aux formes de développement des sporozoïtes dans les cellules épithéliales de l'intestin.

b) **Les Kystes**

Après un certain nombre de cycles de prolifération sous forme de pseudo-kystes, la multiplication devient moins intense du fait de l'apparition de phénomènes immunitaires sauf dans certaines localisations partiellement protégées de ces réactions : membranes oculaires, tissu nerveux. La multiplication par endodyogénie se ralentit et la paroi de la vacuole creusée dans la cellule hôte par le parasite se tapisse d'une membrane épaisse atteignant 300 μ, élaborée par le parasite lui-même. Ainsi sont formés les kystes de résistance intra-cellulaire ou extra-cellulaire après rupture de la cellule hôte. Ils sont fréquents

dans le SRH du muscle, cerveau, poumon, œil, etc. Ces formes ne dérivent pas des pseudokystes, elles sont un stade de repos.

FRENKEL (6) propose le terme de Bradyzoïte ou Cystozoïte pour ces toxoplasmes se multipliant lentement à l'intérieur d'un kyste.

Le kyste est pour VAN DER ZYPEN (28) un conglomérat de bradyzoïtes entourés d'une paroi épaisse ne dérivant pas de la cellule hôte mais du parasite. Les kystes sont des stades de repos et plusieurs éventualités peuvent survenir : une dégénérescence au terme d'un délai variable ou de nouvelles possibilités évolutives après ingestion des tissus infestés par un carnivore ou un omnivore. L'une des particularités surprenantes du cycle évolutif des toxoplasmes est que le chat « hôte définitif peut devenir aussi un « hôte intermédiaire ». En effet, selon un mécanisme encore inconnu, il peut héberger des pseudokystes et des kystes dans son SRH.

4. **Ingestion des kystes par un carnivore ou un omnivore**

Il faut distinguer le cas du chat et celui des autres animaux.

a) **Le chat**

Lorsque celui-ci ingère des kystes, il y a deux possibilités :

— d'une part, les toxoplasmes subissent dans l'épithélium de l'intestin grêle un cycle de type coccidien aboutissant à l'élimination d'ookystes entre le 5e et 13e/15e j. Ce délai varie beaucoup, les chats éliminant parfois très peu d'ookystes pendant un délai très court, d'autres beaucoup plus pendant quelques jours entre ces extrêmes du 5e et du 15e jour.

b) **Les autres carnivores et les omnivores**

L'ingestion du kyste permet le développement du parasite et la prolifération du toxoplasme dans le SRH. Il se forme ainsi des pseudokystes et des kystes, le cycle évolutif se poursuivant alors de la même manière que lors d'ingestion des ookystes. Pendant longtemps d'ailleurs on ne connaissait que cette fraction de cycle du Toxoplasme.

c) **Résistance des différents stades**

Le cycle évolutif du Toxoplasme dépend, comme pour tous les autres parasites, des possibilités de survie de ses différents stades évolutifs.

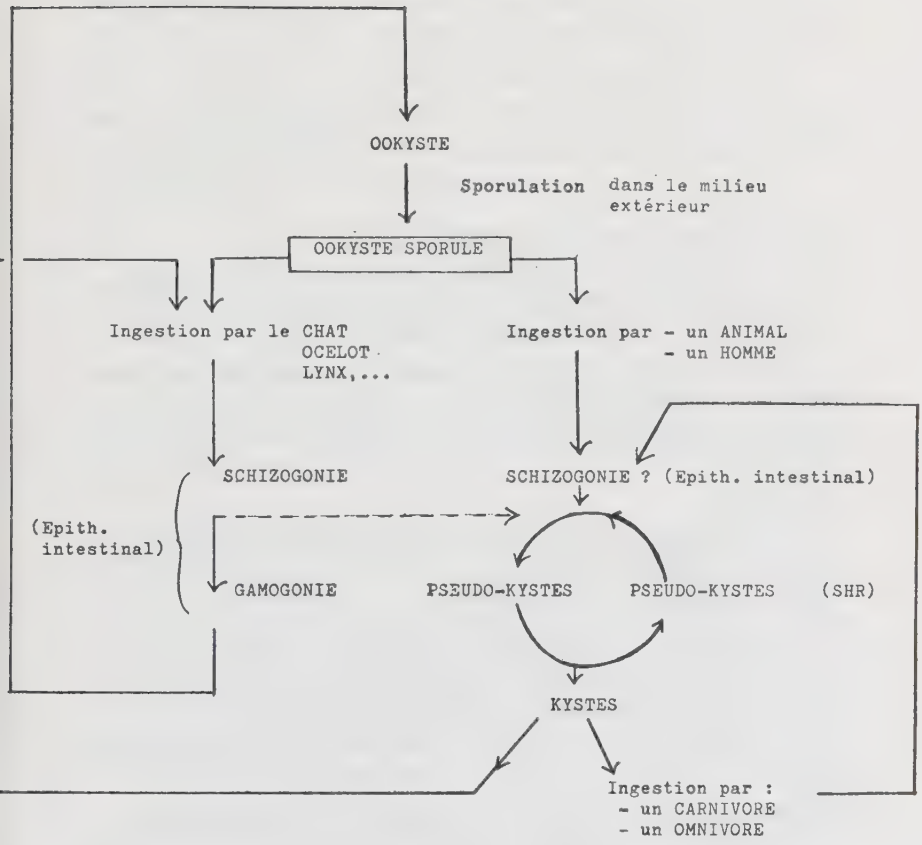

Schéma du cycle évolutif du Toxoplasme.

L'Ookyste

Il est plus résistant après la sporulation. DUBEY (6) et Col. ont étudié expérimentalement ses possibilités de résistance.

— **Résistance à la chaleur :** 30 minutes à 55 °C

— **Résistance au froid :** Selon JACOBS 1973) (14) les ookystes sont sensibles aux températures négatives même pendant des périodes très courtes.

— **Résistance à la dessication :**

3 jours en atmosphère à 37 % d'humidité relative

7 jours en atmosphère à 58,3 % d'humidité relative

30 jours en atmosphère à 100 % d'humidité relative

En milieu liquide il résisterait plus d'un an.

— **Résistance aux agents chimiques :** Les ookystes résistent aux désinfectants et détergents ainsi qu'aux acides et bases, l'ammoniaque exceptée.

Les enzymes protéolytiques à 1 % n'ont pas d'action léthale : Trypsine, Chymotrypsine, Streptokinase et Pronase à pH 7,2, Acetyl cystéine à pH 7, Pepsine à pH 1,3 et Papaïne à pH 6,8.

Les Kystes

— **Résistance à la chaleur :** 30 minutes à 55 °C d'après DUBEY (6), 1 heure à 45 °C.

— **Résistance au froid :** plus de 2 mois à 4 °C.

La congélation les détruit rapidement. Dans la viande, NAKABAYASHI (20) et Col. (1967) indiquent qu'à — 14° en 3 heures les kystes perdent leur vitalité.

— **Résistance aux agents chimiques :** Les kystes supportent sans dommage la digestion pepsique.

Les Pseudokystes et les formes libres de Toxoplasmes

Ils sont extrêmement fragiles ne résistant ni à la dessication, ni à l'ébullition même de courte durée.

— En milieu liquide : survivent 2 à 3 semaines à + 4 °C - 15 minutes à 50 °C - 10 minutes à 60 °C.

Les antiseptiques habituels même dilués (formol, alcool, phénol) les tuent rapidement. Le suc gastrique les détruit en 10 minutes.

En bilan on constate donc que seuls les ookystes et les kystes sont très résistants et ce sont eux qui sont habituellement responsables de la transmission de la Toxoplasmose.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE

Facteurs de la Réceptivité et de la Sensibilité

1) Espèce

Toutes les espèces de Mammifères et d'Oiseaux sont réceptives à la Toxoplasmose. En effet, le parasite a été isolé chez de nombreux animaux.

2) Age

Le jeune âge est comme pour de nombreuses maladies un facteur de plus grande réceptivité.

Modalités de l'Infestation

Sources de parasites

Elles sont multiples : d'une part les hôtes définitifs répandant des ookystes dans le milieu extérieur, d'autre part les hôtes intermédiaires hébergeant les kystes dans le SRH.

Les hôtes définitifs sont les chats chez lesquels le cycle évolutif a été élucidé. Mais étant donné la grande fréquence de l'infestation des hôtes intermédiaires on peut se demander si d'autres animaux disséminateurs d'ookystes n'interviennent pas. D'après les auteurs seuls les membres de la famille des Felidae interviendraient. Des expérimentations de JEWEL (16) et Col. 1972 chez les Viverridae n'ont pas permis de reproduire le cycle intestinal coccidien du toxoplasme.

JEWEL (16) et Col. 1972 ont également montré que parmi les Felidae outre le chat domestique, on pouvait retrouver des ookystes dans les fécès de Jaguarundi (Felis yagouaroundi), de l'Ocelot (Felix pardalis). MILLER (38) et Col. 1972 rapportent la même chose pour le lynx (Lynx rufus), le léopard d'Asie (Felis bengalensis) et le lion des montagnes (Felis concolor). JANIKSCHKE (15) et WERNER (1972) confirment ces faits pour les Felis bengalensis dans les matières fécales duquel ils ont retrouvé des ookystes après ingestion des kystes.

Les hôtes intermédiaires sont aussi des sources de parasites, leur SRH hébergeant les kystes. Lors de Toxoplas-

mose évolutive chez ces animaux leurs sécrétions et excrétions sont virulentes puisque contenant des Toxoplasmes. Cependant, étant donné l'extrême labilité de ces formes libres dans le milieu extérieur, cette source de parasites n'est que transitoirement dangereuse.

Mode d'infestation

Par voie buccale

Qu'il s'agisse de certains félidés, hôtes définitifs ou hôtes intermédiaires, l'infestation se réalise toujours par ingestion d'ookystes et de kystes. Les pseudokystes et les toxoplasmes libres détruits par les sucs digestifs n'interviennent pas dans ce mode de propagation.

L'ingestion d'ookystes sporulés se réalise facilement : lors du repas des enfants et des jardiniers dont les mains sont fréquemment souillées de terre mais aussi lors d'ingestion de légumes souillés et mal lavés, d'herbe ou de foin souillés. L'ingestion de kystes se réalise lors des repas de viande crue : carnassiers prédateurs, préparations culinaires à base de viande crue ou mal cuite, etc.

Par voie transplacentaire

Après infestation par voie orale d'une mère gestante, le toxoplasme s'étendant progressivement dans le SRH gagne le placenta. Le passage de l'organisme maternel à la circulation fœtale dépend de la nature histologique du placenta (DUBREUIL (7) 1972). Chez les espèces où le nombre de couches cellulaires constituant le placenta est peu élevé, le parasite traverse rapidement les cellules sans s'y multiplier : c'est le cas chez le lapin (type hemo-endothélial). En revanche BEVERLEY (37) (1969) pense que le parasite ne peut pas traverser rapidement les nombreuses couches cellulaires des autres types de placenta. Après une série de multiplications sous forme de pseudokystes dans les différentes couches de la barrière placentaire, le toxoplasme gagne l'organisme du fœtus où il pourra s'y multiplier à l'abri des réactions immunologiques maternelles et fœtales tout au moins si l'infestation est relativement précoce. Chez la brebis par exemple, le fœtus deviendrait immunocompétent à partir du 90e jour environ.

Accidentellement par inoculation

L'inoculation accidentelle des toxoplasmes lors de leur manipulation au laboratoire est un risque toujours présent. Cela d'autant plus que la virulence des souches est parfois exacerbée par les passages en série. L'OMS pour éviter ces accidents recommande de grandes précautions (21).

CHAPITRE III

PATHOGENIE

Les toxoplasmes montrent naturellement suivant les souchent des virulences variables. Les organismes réceptifs ont aussi des sensibilités différentes suivant les individus. Ainsi le déroulement du cycle parasitaire chez l'hôte et l'histogénèse de la toxoplasmose sont-ils variables.

Lors de Primo infestation

Après ingestion du kyste ou de l'ookyste sporulé suivant la virulence du toxoplasme l'évolution peut être différente.

Une souche peu virulente, comme c'est le cas habituel détermine une affection inapparente en se multipliant dans l'organisme sans provoquer de lésions graves : un nombre limité de cellules étant détruites par l'éclatement des pseudokystes. L'immunité apparaît rapidement et entraîne un arrêt de la prolifération des pseudokystes dans le SRH de différents organes sans signes évidents d'inflammation. Seuls quelques foyers résiduels sont encore quelque peu actifs dans des régions pauvres en anticorps : membranes oculaires, tissu nerveux. On peut dire avec ROMANA que « l'organisme parasité ignore les toxoplasmes » et même on pourrait penser qu'il les oublie ».

Une souche virulente détermine une maladie grave par multiplication très rapide du parasite. Le grand nombre des pseudokystes qui éclatent aboutit à l'établissement de lésions nécrotiques.

Si la réaction de l'hôte est insuffisante ou si la résistance s'abaisse brutalement les symptômes et les lésions sont graves et l'évolution parfois fatale. C'est ce qui se produit lors d'infestation transplacentaire au début de la gestation avant que le fœtus ne soit immunocompétent.

Si la réaction de l'hôte est forte la prolifération du parasite s'arrête progressivement du fait des réactions immunologiques cellulaires et humorales. Les toxoplasmes s'enkystent et les symptômes s'atténuent. Cependant des phénomènes immunopathologiques viennent aussi aggraver les lésions nerveuses et oculaires.

Il faut rappeler que chez le chat la primo infestation s'accompagne de l'émission d'ookystes dans les matières fécales. Puis la toxoplasmose persiste à l'état latent. En effet, DUBEY (37), 1967, a montré la présence de Toxoplasmes vivants dans la muqueuse duodénale 133 jours après l'infestation.

Lors de réinfestation

Chez l'hôte intermédiaire

La prolifération des parasites de réinfestation est empêchée par les réactions immunologiques dans le détail desquelles nous n'entrerons pas ici.

Chez le chat

La réinfestation ne s'accompagne pas de l'élimination des ookystes, les phénomènes immunitaires s'établissent donc aussi au niveau de l'intestin où des toxoplasmes se trouvent à l'état latent. On considère que la réinfestation par Toxoplasma ne peut permettre de réactiver l'élimination des ookystes de Toxoplasma. Cependant CHESSUM (3) (1972) a pu provoquer une telle réactivation par administration d'Isospora felis 94 jours après l'arrêt de l'élimination des ookystes de Toxoplama. Le chat infesté élimine donc en même temps des ookystes d'Isospora et de Toxoplasma.

Les Laboratoires de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Dijon et l'Ecole Vétérinaire de Toulouse (29) ont, quant à eux, noté que parfois l'infestation de chatons par des Toxoplasmes provoquait une réactivation prolongée de l'élimination des ookystes d'Isospora felis et bigemina chez des animaux porteurs latents de coccidiose mais sérologiquement indemnes de Toxoplasma. Les animaux plus âgés, sérologiquement positifs n'éliminaient que très peu d'ookystes d'Isospora pendant une période très courte.

Il y a, semble-t-il, un problème intéressant à élucider car si une inflammation intestinale chez un chat porteur latent de toxoplasme réactivait l'élimination des ookystes, cela augmenterait encore les risques de dissémination de la maladie.

DEUXIEME PARTIE

DONNES BIBLIOGRAPHIQUES CONCERNANT LES EXPERIMENTATIONS DE PRODUITS ACTIFS SUR LA TOXOPLASMOSE EXPERIMENTALE

L'étude du parasite nous a montré la complexité de son cycle évolutif. Aussi l'expérimentation de produits en vue de vérifier leur activité sur le toxoplasme ne peut-elle se faire que sur les animaux infectés expérimentalement

La suite de notre travail relate les diverses expérimentations relatives aux principaux produits réputés actifs sur la Toxoplasmose expérimentale.

Les résultats exposés découlent des données bibliographiques les plus diverses et les plus récentes que nous avons pu relever.

CHAPITRE I

LA PYRIMETHAMINE

A. Expérimentation chez la souris

Mac Master et Col. (1972) (17) ont testé la pyriméthamine dans la toxoplasmose expérimentale de la souris.

Il s'agissait de lots de souris femelles de 20 à 25 g inoculées par voie intrapéritonéale avec 10 000 toxoplasmes de la souche RH de SABIN.

La pyriméthamine administrée per os à la dose de 25 mg/kg/j permettait une survie de plus de 42 jours pour 80 à 90 % des souris par rapports aux témoins non traités dont la survie maximale n'était que de 7 jours.

B. Résultats chez l'homme

La pyriméthamine est utilisée chez l'homme à la dose journalière de 50 à 100 mg pour un adulte, pendant 5 jours, puis demi dose pendant 10 jours. Mais la pyriméthamine a des effets tératogènes et, de plus, provoque des désordres hématologiques.

KAUFMAN et GESSLER (37), en 1960, WEUSBACH en 1965 ont rapporté des cas d'anémie, granulocytopénie, thrombocytopénie chez des nourrissons traités à la pyriméthamine et au sulfamides.

TEN AS et ABRAHAM (27) (1965) rapportent deux cas de patients atteints d'uvéïte toxoplasmique et qui présentaient du purpura lié à une sévère thrombocytopénie et anémie après un traitement à la pyriméthamine. Néanmoins KRAUBIG (37), en 1966, traite des femmes enceintes, dans les 2e et 3e trimestres de la grossesse avec la pyriméthamine et des sulfamides. Il remarqua que la fréquence de l'infection toxoplasmique chez l'enfant né des mères traitées était le 1/3 de celle d'un groupe non traité.

Il est conseillé lors de la prescription de pyriméthamine, dans les toxoplasmoses humaines, d'y adjoindre de l'acide folique pour éviter les complications hématologiques.

Cependant en raison de ses effets secondaires importants, la pyriméthamine en médecine humaine est supplantée par d'autres produits.

CHAPITRE II

LES SULFONES ET LES SULFAMIDES

Les plus utilisés des sulfones sont le DDS (diamino diphényl sulfone) et surtout le SDDS (Sulfamoyl 4-4' diaminodiphénylsulfone) en expérimentation animale.

Les sulfamides préconisés pour le traitement de la toxoplasmose humaine sont nombreux. Citons la sulfadiazine (5 g/j/adulte), la sulfamonométhoxine, la sulfadiméra-zine, les plus fréquemment expérimentés.

A. Expérimentation sur la souris — Travaux d'Ohshima 1967

1. Protocole expérimental

OHSHIMA (22) a effectué des travaux importants relatifs à l'action des sulfones et des sulfamides sur la toxoplasmose expérimentale de la souris.

Il utilisait des souris blanches de 6 semaines, d'un poids de 20 g environ. La souche de toxoplasmes utilisée pour l'infestation était la souche RH de Sabin inoculée par voie intrapéritonéale en quantité variant de 200 à 210^6 suivant les cas. Les produits testés étaient injectés par voie intrapéritonéale en solution dans du sérum physiologique ou de la carboxyméthylcellulose à 0,4 %. La quantité injectée a toujours été de 0,2 ml par souris. Furent testés :

- des sulfones : DDS, SDDS;
- des sulfamides : sulfamonométhoxine, sulfadiazine, sulfamérazine.

Les animaux étaient observés 45 à 60 jours après l'inoculation. Ceux qui dépassaient ce délai étaient sacrifiés et l'on recherchait les toxoplasmes par inoculation de broyats de cerveau à des souris neuves. La présence de toxoplasmes dans les broyats de cerveau inoculés provoquait la mort des souris réceptrices en 7 à 8 jours. Si les souris ne mouraient pas, OHSHIMA considérait que le cerveau inoculé, ne contenant pas de toxoplasmes, provenait d'une souris guérie par le traitement.

2. Résultats expérimentaux

a) Comparaison des effets du SDDS, DDS, et de sulfamides administrés pendant 7 jours.

Le tableau 1 montre que le SDDS aux doses de 10 mg/

kg/j guérit 5 % des souris et à 200 mg/kg/j, 30 % des souris. Les produits utilisés en comparaison : sulfamonométhoxine, sulfamérazine, prolongent la survie mais ne permettent pas la guérison.

TABLEAU 1

Dose infestante : 20 000 toxoplasmes — produits donnés par voie intrapéritonéale pendant 7 jours — traitement 3 h après l'inoculation.

Produit mg/kg/j	Nombre d'animaux	% de survie à 15 jours	% de guérison	Survie moyenne
SDDS				
25	40	0	0	9,7
50	60	31,7	1,7	13,6 §
100	60	93,3	5,0	19,4 §
200	20	95,0	30,3	26,1 §
DDS				
25	10	0	0	8,6
50	20	5	0	9,3
100	20	15	0	12,3
200	10	50	0	14,8
Sulfamonométhoxine				
100	9	33,3	0	13,7
200	9	44,4	0	14,7
Sulfamérazine				
100	10	0	0	11,2
200	10	50	0	14,2
Sulfadiazine				
100	10	10	0	12,4
200	9	22,2	0	14,0
Témoins				
	50	0	0	7,0

§ : Les animaux dépassant la fin de l'expérimentation (45 j) ne sont pas comptés dans le calcul de la survie moyenne.

b) Effets du SDDS et du DDS administrés pendant 14 jours.

Les souris (20 g) reçoivent 4 g de nourriture par jour et par tête. Les produits sont mélangés à la nourriture pendant 14 jours. Les souris recevant 400 mg/kg/j de SDDS ou 200 mg/kg/j de DDS per os pendant 14 jours sont toutes guéries.

L'injection intrapéritonéale de SDDS aux mêmes doses pendant 14 jours donne des résultats analogues, ce qui fait

ressortir l'importance de la durée du traitement (7 jours dans l'expérimentation précédente).

Les tableaux 2 et 3 exposent les résultats expérimentaux.

TABLEAU 2

Dose infestante : 20 000 toxoplasmes — produits donnés per os pendant 15 jours — traitement 3 h après l'inoculation.

Produit mg/kg/j	Nombre d'animaux	% de survie à 15 jours	% de guérison	Survie moyenne
SDDS				
50	10	10	0	10,3
100	10	100	0	25,5
200	10	100	40	25,7 §
400	10	100	100	45 §
DDS				
50	10	100	0	27
100	10	100	60	26,8
200	9	100	100	45 §
Témoins	10	0	0	6,8

§ : Les animaux qui survivent à la période d'observation (45 j) sont exclus du calcul de la moyenne de survie.

TABLEAU 3

Dose infestante : 20 000 toxoplasmes — SDDS administré par voie intrapéritonéale pendant 14 jours.

SDDS mg/kg/j	Nombre d'animaux	% de survie à 15 jours	% de guérison	Survie moyenne
100	10	80	10	20,2 §
200	10	100	90	45 §
400	10	100	100	45 §
Témoins	10	0	0	6,8

§ : Les animaux qui survivent à la période d'observation sont exclus du calcul de la survie moyenne.

c) Effets du SDDS et de la sulfamonométhoxine en fonction de la dose d'inoculation.

OHSHIMA et Col. ont fait varier la dose d'inoculation de 200 à 2 10^6 toxoplasmes, le SDDS et la sulfamonométhoxine (SM) étant administrés par voie intrapéritonéale pendant 7 jours. Le tableau 4 rend compte des résultats.

A la dose de 200 mg/kg/j le SDDS permet la guérison de 50 et 30 % des souris respectivement infectées avec 2 000 et 20 000 toxoplasmes. La SM à la même dose ne guérit que 20 % des souris infectées avec 200 toxoplasmes.

Aux doses rapidement léthales de 2 10^6 toxoplasmes les deux produits ont une efficacité quasiment identique c'est-à-dire très faible.

d) Effets du SDDS en fonction du moment d'instauration du traitement après l'inoculation.

Le traitement était appliqué de 3 à 96 h après l'inoculation. La dose infestante utilisée était de 20 000 toxoplasmes. Le tableau 5 rend compte des résultats.

Les effets du traitement commencé 3 ou 24 h après l'inoculation sont les mêmes; 48 h ou 72 h après, l'efficacité du traitement diminue quelque peu et devient quasiment nulle après 96 h.

e) Effets du fractionnement des doses de SDDS et de SM.

1 000 mg/kg de SDDS ou de SM furent administrés par voie intrapéritonéale en dose unique ou fractionnée en 2, 4, 8 fractions réparties dans la journée. Le traitement débutait 3 h après l'inoculation.

La dose de SDDS divisée en 4 et 8 parties est plus active qu'en dose unique mais la différence cependant est faible.

Avec la SM le fractionnement des doses en 8 parties améliore nettement l'efficacité du traitement.

Les résultats expérimentaux sont exposés dans le tableau 6.

3. **Conclusions**

OHSHIMA conclue que le SDDS est deux fois plus efficace au moins que la sulfamonométhoxine.

D'autre part l'efficacité du SDDS per os est de moitié moindre que celle du DDS aux mêmes doses pondérales, mais la doxe toxique du DDS pour la souris est de 400 mg/

TABLEAU 4

Produit mg/kg/j	Nombre d'animaux	% de survie à 15 jours	% de guérison	Survie moyenne
Nombre de toxoplasmes inoculés par souris : 200				
SDDS				
50	10	60	20	15,1 §
100	10	100	40	17,5 §
200	10	100	100	45 §
SM				
50	10	0	0	10,5
100	10	60	0	15,6
200	10	100	20	17,6 §
Témoins				
	10	0	0	9,1
Nombre de toxoplasmes inoculés par souris : $2\ 10^3$				
SDDS				
50	10	60	0	15,1
100	10	100	20	20,1 §
200	10	100	50	23,6 §
SM				
50	10	20	0	12
100	10	70	0	15,2
200	10	100	20	19 §
Témoins				
	10	0	0	7,9
Nombre de toxoplasmes inoculés par souris : $2\ 10^4$				
SDDS				
50	10	70	10	16,3 §
100	10	100	10	23,4 §
200	10	100	30	27,1 §
SM				
50	50	10	0	11,7
100	10	70	0	16,6
200	10	100	0	18,1
Témoins				
	10	0	0	7,6
Nombre de toxoplasmes inoculés par souris : $2\ 10^5$				
SDDS				
50	10	40	0	13,5
100	10	80	0	18,4
200	10	90	40	21,8 §
SM				
50	10	30	0	11,7
100	10	50	0	14,5
200	10	100	10	19,2 §
Témoins				
	10	0	0	6,5
Nombre de toxoplasmes inoculés par souris : $2\ 10^6$				
SDDS				
50	10	0	0	11,9
100	10	40	0	13,4
200	10	70	0	18,3
SM				
50	50	10	0	10,1
100	10	60	0	14,4
200	10	80	0	19,4
Témoins				
	10	0	0	5,8

§ : Les animaux dépassant la fin de l'expérimentation (45 j) ne sont

TABLEAU 5

SDDS : 200 mg/kg/j — lots de 10 souris.

Début du traitement : heures écoulées après l'inoculation	% de survie à 15 jours	% de guérison	moyenne (j) Survie
3 h	100	20	22,0 §
24 h	100	20	20,0 §
48 h	90	0	18,5
72 h	80	0	17,9
96 h	10	0	10,5
Témoins	0	0	7,4

§ : Cf. tableaux précédents.

TABLEAU 6

Dose infestante : 20 000 toxoplasmes.

Produit mg/kg/j	Nombre d'animaux	% de survie à 15 jours	% de guérison	Survie moyenne
SDDS				
1000 x 1	10	90	0	20,3
500 x 2	10	80	0	18,0
250 x 4	10	100	10	25,0 §
125 x 8	10	100	10	21,3 §
SM				
1000 x 1	10	10	0	11,1
500 x 2	10	0	0	9,1
250 x 4	10	10	0	12,4
125 x 8	10	100	0	15,9
Témoins				
	14	0	0	7,2

§ : Cf. tableaux précédents.

kg/j (BEVERLEY et FRY (2) 1957), alors que le SDDS administré per os chez le rat en une dose unique de 6 000 mg/kg ou à la dose de 400 mg/kg/j pendant 30 jours ne provoque aucun effet toxique.

B. **Expérimentation sur le porc**

1. **Expérimentation et résultats**

OHSHIMA en 1970 utilisa des porcs Landrace de 18 à 30 kg, ayant des dye-tests négatifs. Divisés en groupes

de 2 ou 3, ces animaux recevaient du SDDS mélangé à la nourriture habituelle de façon à obtenir des doses journalières de 10, 5, 2,5 et 0 mg/kg de SDDS. Le traitement commença 7 jours avant la 1re inoculation et continuait ensuite 40 jours, durée de l'expérimentation.

L'inoculation s'effectuait per os tous les 5 jours à 4 reprises à partir de kystes toxoplasmiques (souche Beverley) prélevés sur des cerveaux de souris infectées et à la dose de 12 000 à 26 000 kystes suivant les infestations. Les cerveaux de souris étaient prélevés 1 heure avant l'inoculation, homogénéisés dans 10 ml de sérum physiologique et donnés dans des capsules de gélatine. La recherche des anticorps se faisait tous les 5 jours par dye test et hémagglutination.

A la fin de l'expérimentation les porcs étaient sacrifiés et l'on recherchait les toxoplasmes dans le cerveau, diaphragme, foie, rate et ganglions; 10 g de chaque organe était coupé homogénéisé avec 10 ml de sérum physiologique, filtré, centrifugé. Le culot était remis en suspension dans 10 ml de sérum + 10 000 UI de pénicilline et 20 mg de Dihydrostreptomycine. La suspension était injectée par voie intrapéritonéale chez 5 souris à raison d'1 ml pour chacune.

L'expérimentation a montré que chez les porcs soumis à la chimioprévention quelques symptômes apparaissaient à la première infestation mais les infestations suivantes n'entraînaient aucune réaction (certainement en raison de la production d'anticorps lors de la 1re infestation).

L'étude sérologique a permis de constater que le taux d'anticorps des animaux traités était environ 20 à 60 fois plus faible que celui des témoins (cf. tableau 7). D'autre part, la croissance des animaux s'est effectuée normalement durant l'expérimentation.

2. **Conclusions**

OHSHIMA suggère la distribution permanente de SDDS dans l'alimentation du porc à la dose de 2,5 mg/kg/j.

D'autre part le SDDS ne s'accumule pas dans les tissus. En effet, à la dose de 5 mg/kg/j la concentration sérique du produit est de 0,5 à 5 µg/ml pendant le traitement et n'est plus mesurable 4 h après l'arrêt du traitement.

C. **Travaux sur le lapin**

HS GILL et OM PRAKASH (12) (1970) ont utilisé le SDDS sur des lapins indemnes de toxoplasmose à des doses allant de 50 à 150 mg/kg/j injectées par voie intrapéritonéale.

TABLEAU 7

Effects du SDDS sur le dye test des porcs inoculés.

SSDS mg/kg/j	N° du porc	Jours après l'inoculation première — 8	5	10	20	30	40
10	1	N	1 : 4	1 : 16	1 : 16	1 : 16	1 : 16
	2	N	1 : 4	1 : 16	1 : 16	1 : 4	1 : 4
	3	N	N	N	1 : 4	1 : 4	1 : 4
	4	N	N	N	1 : 4	1 : 16	1 : 4
5	5	N	N	1 : 16	1 : 4	1 : 4	1 : 4
	6	N	N	N	1 : 4	1 : 16	1 : 4
	7	N	N	1 : 16	1 : 16	1 : 16	1 : 16
2,5	8	N	N	1 : 64	1 : 64	1 : 64	1 : 64
	9	N	N	1 : 4	1 : 4	1 : 4	1 : 4
Témoins							
	10	N	1 : 4	1 : 256	1 : 1024	1 : 1024	1 : 1024
	11	N	N	1 : 256	1 : 4096	1 : 1024	1 : 256

N : Négatif.

Les animaux étaient infestés par 250 000 toxoplasmes de la souche RH en injection sous-cutanée. Le traitement débutait 48 heures après l'infestation et durait 14 jours, l'expérimentation totale étant de 30 jours à partir de l'infestation.

Les résultats obtenus sont significatifs, tous les lapins survivant avec la dose de 150 mg/kg/j (lots de 4 à 5 lapins) (cf. tableau 8).

Ces auteurs n'ont pas relevé d'effets toxiques avec les doses utilisées.

TABLEAU 8

SDDS mg/kg/j	Survie maximum témoins (j)	Survie maximum traités (j)
50	7,5	13,5
80	7,5	24
120	7,25	23,25
150	8,1	30,5

D. **Utilisation éventuelle chez l'homme**

ISHU et Col. (22) (1967) ont rapporté que le SDDS donné à la dose de 1,5 g/jour per os en trois prises n'avait pas d'effet toxique chez l'homme mais la dose est relativement faible par rapport à l'expérimentation animale. Nous n'avons relevé aucune autre mention de l'utilisation du SDDS en médecine humaine.

CHAPITRE III

LA SPIRAMYCINE ET L'ACETYL-SPIRAMYCINE

LA SPIRAMYCINE

Utilisée la première fois par GARIN et EYLES en 1958, CHRUSCIEL (39) et Col. (1965) montrèrent son efficacité contre la toxoplasmose, seule ou associée avec des sulfamides.

MAS BAKAL (39) et INT VELD (1965) remarquèrent son efficacité chez la souris, même administrée 24 et 48 heures après l'infestation toxoplasmique. Cependant la dose infestante était très faible (100 toxoplasmes).

GILES et Col. (39) (1964) obtiennent des uvéïtes expérimentales chez le lapin par injection de T gondii dans la chambre antérieure de l'œil, bien que l'animal reçoive de la spiramycine par voie sous-cutanée.

A. **Expérimentation sur la souris — Milan Milovanovic 1965**

1. **Protocole expérimental**

Milan MILOVANOVIC (19) et Mihailo STRETENOVIC 1965 administraient à la souris la spiramycine par voie sous-cutanée à la dose de 250 à 320 mg/kg/j. Les doses infestantes de toxoplasmes, souche RH, qui variaient de 60 000 à 250 000 étaient injectées par voie intrapéritonéale. La guérison était vérifiée par subinoculation des broyats de cerveaux des souris survivantes.

2. **Résultats**

a) Doses d'inoculation variables

1re série :

— 60 000 toxoplasmes — lot de 8 souris

— spiramycine : 8 mg/souris/j par voie sous-cutanée en deux fois (320 mg/kg/j) pendant 10 jours.

4 mg/souris/j (160 mg/kg/j) pendant les 10 jours suivants.

4 mg/souris/2 j (160 mg/kg/2 j) pendant les 10 derniers jours.

Dans ces conditions 75 % des souris guérissent.

2ᵉ série :

— Avec 100 000 toxoplasmes guérison de 40 % des animaux.

3ᵉ série :

— Avec 160 000 toxoplasmes guérison de 20 % des animaux. Les souris qui ne guérissent pas meurent dans un délai de 15 à 18 jours.

4ᵉ série :

— Avec 250 000 toxoplasmes il n'y a pas de guérison même en doublant la dose journalière de spiramycine. Les souris commencent à mourir dès le 6ᵉ jour.

b) Moment d'instauration du traitement.

Avec 50 000 toxoplasmes injectés par voie intrapéritonéale si le traitement, suivant le même protocole que précédemment, est commencé le jour même de l'infestation, le taux de guérison est de 75 %.

Si le traitement ne débute qu'aux 2ᵉ, 3ᵉ, ou 4ᵉ jours toutes les souris meurent.

Dans la toxoplasmose expérimentale il apparaît donc que la précocité du traitement est une condition prépondérante de l'efficacité de la spiramycine.

B. **Expérimentation sur la souris — ENVT Toulouse 1974**

En 1974, le Laboratoire de Parasitologie de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse (ENVT) a entrepris une expérimentation sur la souris avec des doses infestantes de 2 10^6 toxoplasmes souche RH, inoculées par voie intrapéritonéale et toujours léthales.

L'expérimentation portait sur 44 témoins et 24 souris recevant de 20 à 100 mg/kg/j de spiramycine per os, le traitement débutant 6 heures avant l'inoculation.

La survie moyenne des souris témoins fut de 3,18 jours

des souris traitées fut de 3,41 jours.

Des toxoplasmes furent toujours trouvés dans les cadavres.

Des survies aussi courtes peuvent s'expliquer :

— par une dose infectante très élevée,

— par une dose de spiramycine faible par rapport à d'autres expérimentations,

— par une virulence particulière de la souche utilisée, une inoculation de 2 10^6 toxoplasmes provoquant la mort

des souris en 3,18 jours en moyenne, contre 5,8 jours dans d'autres expérimentations. Des travaux ultérieurs avec des doses d'inoculation plus faibles sont actuellement en cours.

C. **Expérimentation sur le lapin. GILL et Om PRAKASH 1970**

En 1970, GILL et Om PRAKASH (12) ont étudié l'action de la spiramycine sur la toxoplasmose expérimentale du lapin.

Ces auteurs injectaient 250 000 toxoplasmes (souche RH de Sabin) par voie sous-cutanée. La spiramycine était donnée per os pendant 7 jours consécutifs à raison de 100 mg/kg/j. Le traitement était commencé 48 heures après l'inoculation.

Les lapins traités et les 4 lapins témoins succombèrent au bout de 8 jours et des toxoplasmes furent isolés dans les cadavres.

Les auteurs concluaient à l'inefficacité de la spiramycine dans leur expérimentation. Il faut cependant remarquer, par rapport aux résultats obtenus chez la souris :

— que l'expérimentation chez le lapin utilisait des doses élevées de toxoplasmes (250 000 contre 60 000 chez la souris),

— que le traitement était commencé 48 heures après l'inoculation.

Ces deux remarques expliqueraient les conclusions de GILL et Om PRAKASH.

D. **Expérimentation sur la berbis. DUBREUIL (7) 1972**

1. **Protocole expérimental**

DUBREUIL en 1972 fit une étude sur la chimio-prévention de la toxoplasmose congénitale expérimentale de la brebis par la spiramycine.

Il utilisa 19 brebis indemnes de toxoplasmose. L'inoculum (1 500 toxoplasmes souche RH par kg de poids vif) était injecté par voie sous-cutanée aux brebis entre le 85e et le 100e jour de la gestation.

L'administration quotidienne de spiramycine commençait 3 semaines après l'inoculation et jusqu'à la mise bas.

La dose utliisée était de 100 mg/kg/j per os en solution aqueuse.

2. **Résultats**

a) Réponses immunitaires - résultats cliniques.

Les agneaux étaient cliniquement sains à la naissance, mais portaient des témoins sérologiques de l'infection toxo·

plasmique. Cependant les agneaux témoins donnaient des réponses immunitaires de 2 à 4 fois plus élevées que les agneaux traités.

De même les réponses immunitaires des brebis traitées et des témoins divergeaient dès la mise en œuvre du traitement. Les 19 brebis contaminées (traitées ou témoins) ont donné des réponses immunitaires décelables (dye test positif de 1/200 à 1/2 000) mais n'ont jamais présenté de signes cliniques et aucun avortement ne se produisit.

Les examens histologiques n'ont jamais permis de mettre en évidence des lésions placentaires ou foetales et aucun toxoplasme ne fut retrouvé dans le placenta.

b) Concentration de la spiramycine.

Il fut vérifié que la spiramycine se concentrait bien dans le placenta et moins dans le sérum de l'agneau, corroborant les résultats déjà obtenus par GARIN, chez la femme en 1968. DUBREUIL effectua ces mesures sur une brebis qui recevait 4 g de spiramycine par jour. Les taux mesurés sont exposés ci-dessous :

— dans le lait : 12 μg/ml

— dans le placenta : 26,5 μg/g

— dans le sérum maternel : 0,28 μg/ml

— dans le sérum de l'agneau : 0,096 μg/ml

d) Discussion.

Cette expérimentation confirme l'activité de la spiramycine sur la toxoplasmose et il serait intéressant de réaliser une expérience semblable en début de gestation chez la brebis.

E. **Utilisation de la spiramycine en médecine humaine**

GARIN (11) en 1968, en étudie la diffusion dans le placenta de la femme et dans le sang du cordon ombilical.

Il en conclue :

1. que la concentration sérique de spiramycine chez la mère et dans le placenta double quand on passe d'une dose de spiramycine de 2 g/jour per os à 3 g/jour.

2. que la concentration de spiramycine dans le sérum du cordon est deux fois moins élevée que dans le sérum de la mère.

3. que les concentrations de spiramycine dans le placenta sont 3 à 5 fois supérieures à celles du sérum maternel.

La dose généralement admise pour la femme est de 3 g/jour per os en deux ou trois cures de 20 jours séparées par un repos de 15 jours (soit environ 50 à 60 mg/kg/j).

MARTIN et MAHON (18) en 1973, préconisent ce traitement après détection sérologique de la toxoplasmose, en soulignant l'efficacité et l'inocuité tout en souhaitant une politique de détection systématique de la toxoplasmose chez la femme enceinte, ceci parce que, bien qu'ayant une certaine activite, la spiramycine ne permet pas toujours une guérison complète et rapide.

L'ACETYL SPIRAMYCINE

Toyoharu AOKI (1) en 1965, utilisa l'acétyl spiramycine (ASP) seule ou combinée avec la sulfamonométhoxine, pour traiter la toxoplasmose expérimentale de la souris.

Les doses infestantes étaient de 3 000 toxoplasmes de la souche RH ou Beverley injectées par voie intrapéritonéale.

L'ASP était donnée per os pendant 4 semaines, à partir du jour d'inoculation à la dose de 8 mg/souris/jour soit 300 mg/kg/j.

a) Acétyl spiramycine seule

— avec la souche RH 28,8 % des souris infectées survivent plus de 4 semaines

24,7 % sont guéries (réalisé sur 111 souris). La spiramycine aux mêmes doses ne permettait la survie de plus de 4 semaines qu'à 17,2 % des souris.

— avec la souche Beverley l'ASP permettait d'obtenir 86 % de survie de plus de 4 semaines
76 % de guérison.

b) Acétyl spiramycine + sulfamonométhoxine (8 mg/souris)

— Dans ces conditions, le taux de guérison avec la souche RH est de 95,2 %.

— La sulfamonométhoxine seule permet une survie de plus de 4 semaines de 73,9 % des souris.

Nous remarquerons que cette expérimentation a été réalisée avec des doses infestantes faibles (3 000 toxoplasmes). Nous n'avons pu trouver d'autres publications relatives à l'action toxoplasmicide de l'acétyl spiramycine.

CHAPITRE IV

LA CLINDAMYCINE ET LA N DEMETHYL 4' PENTYL CLINDAMYCINE

A. Etude sur la souris

1. Mac MASTER et Col. 1972 (17)

Mac MASTER et Col. étudièrent les effets de la clindamycine (nom de code U 21) et la N deméthyl 4' pentyl dmaycine (nom de code U 21) et la N deméthyl 4' pentyl clindamycine (U 24) sur la toxoplasmose expérimentale de la souris.

Il s'agissait de lots de souris femelles de 20 à 25 g, inoculées par voie intrapéritonéale avec 10 000 toxoplasmes de la souche RH. Les produits à tester étaient utilisés en suspension de 0,25 %, administrés per os en intubation 4 heures après l'infestation et tous les jours pendant 14 jours. Le tableau suivant expose les résultats.

TABLEAU 9

Action de la clindamycine (U 21).

Dose U 21 mg/kg/j	Survie la plus longue (j)	% de survie
800	42	100
400	42	100
200	40	91
100	37	76
50	31	15
25	11	0
0	7	0

Aux doses de 800 et 400 mg/kg/j le % de guérison chez les survivants est de 100 %.

A la dose de 100 mg/kg/j le % de guérison tombe à 19 % chez les survivants.

TABLEAU 10

Action de la N déméthyl 4' pentyl clindamycine (U 24).

Dose U 21 mg/kg/j	Survie la plus longue (j)	% de survie
200	30	64
100	36	78
50	40	92
25	33	55
0	7	0

Aux doses de 200 à 50 mg/kg 100 % des survivants sont guéris.

A la dose de 25 mg/kg 80 % des survivants sont guéris.

Toutes les souris ayant reçu 400 ou 800 mg/kg/j de U 21 pendant 14 jours ont survécu et ont été guéries.

Ces doses semblent être nécessaires pour un maximum d'efficacité.

U 24 possède une activité identique pour des doses bien inférieures, mais les souris qui avaient reçu de l'U 24 à raison de 100 et 200 mg/kg/j furent guéries de la toxoplasmose au cours de l'expérimentation (42 j) et moururent ensuite intoxiquées.

La lincomycine dont dérivent U 21 et U 24 fut essayée mais se révéla totalement inefficace.

Des résultats identiques à U 24 furent obtenus avec la pyriméthamine à la dose de 25 mg/kg.

L'auteur remarque que U 21 et U 24 ont un effet curatif sur la toxoplasmose aiguë de la souris seulement quand elles sont administrées peu après l'infection. Si le traitement ne commence que 3 jours après l'infection le taux de survie tombe de 100 % à 10 %.

Per os, U 24 semble toxique pour des doses supérieures à 100 mg/kg alors que U 21 est supporté aux doses de 800 mg/kg chez la souris. Il n'a pas été relevé d'effets tératogènes de la clindamycine lors des études sur la souris.

2. **Laboratoire de parasitologie ENVT 1974**

En 1974, le Laboratoire de parasitologie de l'Ecole vétérinaire de Toulouse a entrepris de tester (travail en cours) la clindamycine sur 76 souris. Le produit était donné per os à la dose de 100 à 400 mg/kg/j 6 heures avant l'inoculation.

Les souris étaient inoculées avec 2 10^6 toxoplasmes de la souche RH, dose rapidement léthale.

La survie des témoins était de 3,18 j en moyenne.

La survie des souris traitées était de 4,52 j en moyenne ce qui confirmerait l'action antitoxoplasmique de la clindamycine, les conditions d'expérimentation étant particulièrement sévères eu égard à la dose d'inoculation élevée.

B. **Utilisation chez l'homme**

La clindamycine est utilisée en antibiothérapie humaine à la dose moyenne de 20 mg/kg/j, ce qui est très éloigné

des doses utilisées pour traiter la toxoplasmose expérimentale de la souris.

De plus le produit est déconseillé lors de grossesse et chez le nourrisson de moins de 30 jours, ce qui lui enlève tout intérêt pour le traitement des toxoplasmoses humaines congénitales.

CHAPITRE V

LA DIMETHYLCHLORTETRACYCLINE (DMCT)

A. Expérimentation sur la souris, GARIN 1965 (10)

La diméthylchlortétracycline fut testée par GARIN en 1965. Il utilisait des souris de 20 à 30 g inoculées soit avec 500 à 1 000 toxoplasmes (souche RH) par voie nasale, soit avec 1 000 à 5 000 toxoplasmes (souche RH) par voie intrapéritonéale.

La DMCT était administrée dans la nourriture à raison de 50 à 200 mg/kg/j, à partir du jour d'inoculation.

1. **Après inoculation nasale** (500 à 1 000 toxoplasmes)

Les études ont permis les constatations suivantes :

— DMCT 50 mg/kg/j pendant 21 jours à partir de l'inoculation :

60 % de survie au 60e jour

— DMCT 100 mg/kg/j :

70 % de survie au 60e jour

— DMCT 200 mg/kg/j :

62,2 % de survie au 60e jour

— Les témoins inoculés non traités étaient morts au 6e jour.

Si le traitement est retardé 48 heures après l'inoculation, la DMCT donnée à raison de 100 mg/kg/j pendant 21 jours permet encore 50 % de survie au 60e jour.

2. **Après inoculation intrapéritonéale**

La DMCT était donnée à raison de 100 mg/kg/j pendant 21 jours à partir du jour d'inoculation.

Avec une dose infestante de 1 000 toxoplasmes, il fut obtenu 60 % de survie au 60e jour.

Avec une dose infestante de 5 000 toxoplasmes, il fut obtenu 50 % de survie au 60e jour.

Sur un total de 120 souris la DMCT permettait une survie de plus de 60 jours après 3 semaines de traitement chez 50 à 70 % des animaux. Plus que l'augmentation des doses du produit, c'était le nombre de toxoplasmes inoculés et la précocité au début du traitement qui conditionnait l'efficacité du médicament.

B. **Expérimentation sur le lapin**

En 1970, H.S. GILL et Om PRAKASH (12) reprirent l'étude de l'activité de la DMCT sur la toxoplasmose.

Ils utilisaient des lapins infectés avec 250 000 toxoplasmes de la souche RH injectés par voie sous-cutanée. La DMCT était administrée per os à la dose de 120 mg/kg/jour pendant 7 jours.

Les lapins traités et les témoins ne survécurent pas plus de 7 jours.

Ces résultats sont peu comparables à ceux de GARIN étant donné la grande différence des quantités de toxoplasmes utilisés pour l'infestation. Il apparaît d'ailleurs qu'avec des doses infestantes supérieures à 100 000 toxoplasmes (souche RH) chez la souris et le lapin, les produits réputés actifs lors d'infestation faible (5 à 10 000 toxoplasmes) donnent des résultats peu significatifs.

C. **En médecine humaine**

En 1965, GARIN après ses expérimentations, propose la DMCT pour le traitement de la toxoplasmose humaine à la dose de 50 mg/kg. Il ne semble pas que les résultats escomptés aient été obtenus.

CHAPITRE VI

LA TRYPACIDINE

JACOBS (39) relate qu'en 1965 EBRINGER et COL ont obtenu des résultats encourageants dans le traitement de la toxoplasmose expérimentale de la souris par la trypacidine (isolée à partir d'Aspergillus fumigatus).

Le traitement à la trypacidine, à raison de 40 à 50 µg par ml de milieu permettait in vitro la disparition de toxoplasmes viables dans une culture cellulaire infestée.

D'autre part la trypacidine administrée par voie intrapéritonéale à la dose totale de 75 mg en 5 jours (25 mg le 1er jour, et 12,5 mg/j les 4 jours suivants) permettait la survie des souris traitées. L'administration du médicament débutait 4 heures après l'infestation réalisée par 200 000 toxoplasmes.

Mais depuis 1965, aucune autre publication n'a pu être relevée sur les propriétés antitoxoplasmiques de la trypacidine.

CHAPITRE VII

L'ASSOCIATION SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIME (DUOPRIM. ND)

A. **Utilisation chez la souris**

Le Laboratoire de Parasitologie de l'Ecole vétérinaire de Toulouse a expérimenté les effets de ce produit sur la toxoplasmose expérimentale de la souris (1974).

L'expérimentation était réalisée avec des doses infestantes de 2 10^6 toxoplasmes de la souche RH de SABIN, quantités toujours léthales.

Le produit testé était administré par voie intra-musculaire aux doses suivantes :

Duoprim 4/20

— Triméthoprime : 2,6 à 20 mg/kg/j

— Sulfaméthoxazole : 13,2 à 100 mg/kg/j.

L'expérimentation portait sur 48 souris.

La survie moyenne des témoins était de 3,18 jours.

La survie moyenne des animaux traités était de 4,11 jours.

Compte tenu des doses infestantes rapidement léthales utilisées le Duoprim manifeste une certaine activité antitoxoplasmique.

B. **Utilisation en médecine humaine**

DOMART (4) et Col. en 1973 ont utilisé l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim ND) chez 8 adultes atteints de toxoplasmose.

Le traitement fut instauré chez des patients dont l'état général était plus ou moins altéré, et qui présentaient des adénopathies superficielles rapportées à une infestation toxoplasmique, révélée par des examens sérologiques positifs.

Le produit était administré per os à la dose de
320 mg de triméthoprime
1 600 mg de sulfaméthoxazole
par patient et par jour durant 5 à 6 semaines.

Il fut noté une régression très rapide des adénopathies et une restauration de l'état général, alors qu'aucune anomalie hématologique nouvelle ne fut relevée.

Cependant, les tests immunologiques ne furent pas négativés.

Les auteurs ne conseillent pas formellement ce produit chez la femme enceinte où la prudence reste de règle.

CONCLUSION

Le but de notre travail a été de faire le bilan des connaissances actuelles sur le traitement de la toxoplasmose expérimentale.

En effet, de nombreux produits sont utilisés et leur valeur est difficile à juger en clinique. Devant la gravité de la toxoplasmose congénitale humaine il est important de connaître les différentes possibilités thérapeutiques.

De plus un moyen efficace de prophylaxie de la toxoplasmose humaine serait la stérilisation des sources de parasites.

D'une part, tarir la source d'ookystes qu'est le chat. D'autre part essayer de stériliser l'organisme des animaux de boucherie. Si ceci peut être réalisé par la congélation ou la cuisson, un traitement efficace de la toxoplasmose animale serait une arme de choix, permettant la consommation sans danger de viande d'animaux infectés par le toxoplasme.

VU : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Professeur BRIZARD

VU : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

Le Directeur,

Professeur R. LAUTIE

VU : Le Président de la Thèse

Professeur LARROUY

VU et permis d'imprimer
Toulouse, le 8 octobre 1974
Le Président
de l'Université Paul-Sabatier

Professeur LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1. AOKI TOYOHARU (1969). — Effect of acetyl spiramycin on experimental acute toxoplasmosis in mice : Japanese j Parasitology, vol. **18,** n° 2, april 1969, 190-195.

2. BEVERLY ET FRY (1957). — Sulfaguanidine, pyrimethamine et diaminodiphenylsulfone in the traitement of toxoplasmosis in mice : Brit J Pharmacology, **12,** 189–193.

3. CHESSUM B.S. (1972). — British veterinary Journal., **128,** XXXVI.

4. DOMART A., M. ROBINEAU, et C. CARBON (1973). — La toxoplasmose acquise : La Nouvelle Presse Médicale, 3 fév. 1973, **2,** n° 5, 321-322.

6. DUBEY J.-P., NANCY MILLER et J.-K. FRENKEL (1970). — The journal of parasitology, **56,** 456-477.

7. DUBREUIL G. (1972). — Thèse de Doctorat vétérinaire, Lyon 1972, **27,** 125-129.

8. EUZEBY (1973). — L'animal de compagnie, 1973, n° 34, 363-367.

9. GARIN J.-P. (1953). — Etude du toxoplasme. Fac. mixte Méd. et Pharm. de Lyon.

10. GARIN J.-P., M. PERRIN, FAYOLLE, PALLARD (1965). — Toxoplasmose expérimentale chez la souris : La Presse Médicale, 24 fév. 1965, n° **10,** 531-536.

11. GARIN J.-P. et COL (1968). — Bases théoriques de la prévention par la spiramycine de la toxoplasmose congénitale chez la femme enceinte : La Presse Médicale, 7 déc. 1968, **7,** n° 48, 2266.

12. GILL H.S. et OM PRAKASH (1970). — Chemotherapy of experimental toxoplasma Gondii (RH strain) infection : Indian J. Med. Res., **58,** 9 sept. 1970, 1197-1202.

13. HUTCHISON W.M., DUNACHIE J.F., WORK, et SIIM J.C. (1971). — The life cycle of the coccidian parasite Toxoplasma Gondii in the domestic cat : Trans. R. Soc. trop Méd. Hyg., **65,** 380-399, IN JACOBS : Advances in Parasitology, 1973, **11,** 662.

14. JACOBS L. (1973). — New knowledge of Toxoplasma and Toxoplasmosis : Advances in Parasitology, **11,** 1973, 631-662.

15. JANITSCHKE K. and WERNER H. (1972). — Untersuchungen über die wirsspezifitat des geschlechtlichen Entwicklungszyklus von Toxoplasma gondii. Z Parasitkde, **39,** 247-254.

16. JEWELL M.L., FRENKEL J.K., JOHSON K.M., REED V., and RUIZ A. (1972). — Development of Toxoplasma oocysts in neotropical Felidae. Am. J trop Méd. Hyg., **21,** 512-517.

17. MAC MASTER, PHILIP R.B., and Col. (1973). — The effect of two chlorinated lincomycin analogues against acute toxoplasmosis in mice. The American journal of tropical medicine and hygiene, 1973, vol. **22,** n° 1, 14-17.

18. MARTIN CL., MAHON R. (1973). — Traitement de la toxoplasmose. La Nouvelle Presse Médicale, 1973, **2,** 2202.

19. MILOVANOVIC M. et SRETENOVIC M. (1965). — L'action de la spiramycine sur la toxoplasmose expérimentale chez la souris. Annales de Parasitologie (Paris), **40,** 1965, 639-642.

20. NAKABAYACHI I., MOTOMURA I., MUSATA A., and NODA H., 1967. An experiment of the survival of Toxoplasma gondii in the low temperature rooms of a slaughter-house. Trop Med., **9,** 111-125.

21. OMS (1969). — La Toxoplasmose, rapport technique, 1969.

22. OHSHIMA S., TANAKA H., and INAMI Y. (1967). — The chemotherapeutic effect of 2-sulfamoyl 4,4' diaminodiphenylsulfone (SDDS) on acute experimental toxoplasmosis in mice. Japanese Journal of Parasitology, oct. 1967, **16,** 331-338.

23. OHSHIMA Satoshi, and col. (1971). — Preventive effect of SDDS against toxoplasmosis in swine with repetead inoculation of toxoplasma cysts. Jap J Par., **20,** 6-12.

24. PESTRE, ALEXANDRE, NICOLAS (1971). — Données épidiomologiques récentes conecrnant le toxoplasme. Séminaire sur la coccidiose. TOURS, 7 mai 1971.

25. PIEKARSKI G., et WITTE H.M. (1971). — Experimentelle und histologische studien zur Toxoplasma infektion der hauskatze. Z Parasit Kde, **36,** 95-121.

26. SENAUD J. (1972). — Le cycle de développement des toxoplasmes : Toxoplasma gondii. Bulletin de l'Institut Pasteur, **70,** 1972, 3-27.

27. TEN et ABRAHAM (1965). — In JACOBS.

28. VAN DER ZYPEN E. et PIEKARSKI G. (1967). — Die endodyogenie bei Toxoplasma gondii. Z. Par. Kde, **29,** 15-35.

29. CAMPANA-ROUGET Y., DORCHIES Ph., GOURDON L. (1974). — Phénomènes de compétition entre Isospora et Toxoplasma chez le chat.
Proceedings Third International Congress of Parasitology Munich, vol. 1, p. 108.

30. FRENKEL J.Y. (1974). — La Toxoplasmose chez l'animal et chez l'Homme. Méd. et Hygiène, **32,** 323-329.

31. HUTCHISON W.M., DUNACHIE J.F., WORK K. (1968). The faecal transmission of Toxoplasma gondii. Acta Path. microbiology. scand., **74,** 462-464.

32. SIIM J.C., HUTCHISON W.M. and WORK K. (1969). — Transmission of Toxoplasma gondii. Acta path. microbiol. scand., **77,** 756-757.

33. HUTCHISON W.M., DUNACHIE J.F., SIIM J.C. and WORK K. (1970). — Coccidian like nature of toxoplasma gondii. Br. med. J., **1,** 142-144.

34. SHEFFIELD H.G. and MELTON M.L. (1970). — Toxoplasma gondii : the oocyst, sporozoite, and infection of cultured cells. Science, N.Y., **167,** 892-893.

35. FRENKEL J.K., DUBEY J.P., and MILLER N.L. (1970). — Toxoplasma gondii in cats : fecals stages identified as coccidian oocysts. Science, N.Y., **167,** 893-896.

36. OVERDULVE J.P. (1970). — The probable identity of Toxoplasma and Isospora and the role of the cat in the transmission of toxoplasmosis. Tijdschr. D Diergeneesk, 95, 149-155.

37. Cf. JACOBS. — 14.

38. MILLER N.L., FRENKEL J.K. and DUBEY J.P. (1972). — Oral infections with Toxoplasma cysts and oocysts in felines, others mammals, and in birds J. Parasit., **58,** 928-937.

39. Cf. JACOBS L. (1967). — Toxoplasma and toxoplasmosis. Advances in Par., **5,** 1-45.